

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/32, 9/36	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/27917 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 10. Juni 1999 (10.06.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/07645		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, JP, KR, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, VN, YU, ZW, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 26. November 1998 (26.11.98)		
(30) Prioritätsdaten: 197 52 842.2 28. November 1997 (28.11.97) DE		(Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).		
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): DIETRICH, Rango [DE/DE]; Im Tiergarten 16, D-78465 Konstanz (DE). NEY, Hartmut [DE/DE]; Peter-Thumb-Strasse 46, D-78464 Konstanz (DE).		
(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).		
(54) Title: MEDICAMENT PREPARATION IN THE FORM OF A TABLET OR PELLET FOR ACID-LABILE ACTIVE SUBSTANCES		
(54) Bezeichnung: ARZNEIMITTELZUBEREITUNG IN TABLETTEN- ODER PELLETFORM FÜR SÄURELABILE WIRKSTOFFE		
(57) Abstract		
The invention relates to a peroral medicament preparation in the form of a pellet or a tablet for acid-labile pyridine-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazoles comprising an alkaline pellet or tablet core and a coating made of one or more film formers which can be utilized for gastric juice resistant coatings, whereby the coating which is in direct contact with the pellet or tablet core is comprised of a neutralized film former. The novel preparation is characterized in that it can be simply produced and exhibits a high stability.		
(57) Zusammenfassung		
Es wird eine perorale Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tablettenform für säurelabile Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole umfassend einen alkalischen Pellet- oder Tablettenkern und einen Überzug aus einem oder mehreren für magensaftresistente Überzüge verwendbaren Filmbildner(n) angegeben, wobei der in direktem Kontakt mit dem Pellet- oder Tablettenkern stehende Überzug aus neutralisiertem Filmbildner besteht. Die neue Zubereitung zeichnet sich durch eine vereinfachte Herstellbarkeit sowie durch eine hohe Stabilität aus.		

BEST AVAILABLE COPY

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Arzneimittelzubereitung in Tabletten- oder Pelletform für säurelabile Wirkstoffe**Gegenstand der Erfindung**

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine perorale Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tablettenform für säurelabile Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole sowie Verfahren zur Herstellung dieser peroralen Arzneimittelzubereitungen.

Stand der Technik

Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole, wie sie beispielsweise aus EP-A-0005129, EP-A-0166287, EP-A-0174726 und EP-A-0268956 bekannt sind, besitzen aufgrund ihrer H⁺/K⁺-ATPase hemmenden Wirkung in erheblichem Maße Bedeutung bei der Therapie von Krankheiten, die von einer erhöhten Magensauresekretion herrühren. Beispiele für im Handel befindliche Wirkstoffe aus dieser Gruppe sind 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Omeprazol), 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Pantoprazol), 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl]-methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Lansoprazol) und 2-[(4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Rabeprazol).

Wegen ihrer starken Neigung zur Zersetzung in neutraler und insbesondere saurer Umgebung, wobei auch stark gefärbte Zersetzungprodukte entstehen, ist es für orale Zubereitungen erforderlich, die Wirkstoffe zum einen in alkalischer Umgebung zu halten und zum anderen vor der Einwirkung von Säuren zu schützen. Es ist allgemein bekannt, Tabletten oder Pellets, die einen säurelabilen Wirkstoff enthalten, mit einem magensaftresistenten Überzug zu beschichten, der sich nach der Magenpassage im alkalischen Milieu des Darms rasch auflöst. Bei den stark säurelabilen Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazolen hat es sich als besonders zweckmäßig erwiesen, diese im Tablettenkern oder in Pellets in Form ihrer alkalischen Salze, beispielsweise als Natrium- oder Magnesiumsalze, und/oder zusammen mit alkalischen Substanzen zu verarbeiten.

Da es sich bei den für magensaftresistente Überzüge in Frage kommenden Stoffen um solche mit freien Carboxylgruppen handelt, ergibt sich das Problem, daß der magensaftresistente Überzug wegen des alkalischen Milieus im Innern von innen heraus an- oder gar aufgelöst wird und die freien Carboxylgruppen die Zersetzung der Wirkstoffe fördern. Es ist daher erforderlich, zwischen dem magensaftresistenten Überzug und dem alkalischen Tablettenkern oder Pellet eine isolierende Zwischenschicht (subcoating) vorzusehen.

In der EP-A-0244380 wird vorgeschlagen, Kerne, die den Wirkstoff zusammen mit alkalischen Verbindungen oder als alkalisches Salz enthalten, mit mindestens einer in Wasser löslichen oder in Was-

ser rasch zerfallenden Schicht aus nicht sauren, inerten pharmazeutisch annehmbaren Substanzen zu beschichten, bevor die magensaftresistente Schicht aufgebracht wird. Die Zwischenschicht bzw. Zwischenschichten wirken als pH-puffernde Zonen, in der die von außen hineindiffundierenden Wasserstoffionen mit den aus dem alkalischen Kern diffundierenden Hydroxylionen reagieren können. Um die Pufferkapazität der Zwischenschicht zu erhöhen, wird vorgeschlagen, Puffersubstanzen in die Zwischenschicht(en) einzuarbeiten. In der Praxis ist es nach diesem Verfahren möglich, einigermaßen stabile Zubereitungen zu erhalten. Jedoch benötigt man relativ dicke Zwischenschichten um die bereits bei einer nur geringfügigen Zersetzung auftretenden unansehnlichen Verfärbungen zu vermeiden. Außerdem ist bei der Herstellung ein erheblicher Aufwand zur Vermeidung von Feuchtigkeitsspuren zu treiben.

In der EP-A-0519365 wird für den Wirkstoff Pantoprazol eine Formulierung nach dem Prinzip des mit einer wasserlöslichen Zwischenschicht und einer magensaftresistenten Schicht überzogenen alkalischen Kerns vorgeschlagen, bei dem eine verbesserte Stabilität durch Verwendung von Polyvinylpyrrolidon und/oder Hydroxypropylmethylcellulose als Bindemittel für den alkalischen Kern erreicht wird.

Aus der EP-A-0342522 ist eine Formulierung für säureempfindliche Benzimidazole bekannt, bei der sich zwischen dem alkalischen Kern und dem magensaftresistenten Überzug eine Zwischenschicht befindet, die aus einem nur wenig wasserlöslichen filmbildenden Material, wie Ethylcellulose und Polyvinylacetat, und einem darin suspendierten wenig wasserlöslichen feinkörnigen anorganischen oder organischen Material, wie beispielsweise Magnesiumoxid, Siliziumoxid oder Sucrosefettsäureestern, zusammengesetzt ist.

Aus der JP-A-59020219 ist eine magensaftresistente Zubereitung für säurelabile Wirkstoffe bekannt, die unter dem magensaftresistenten Überzug eine Zwischenschicht aus einem filmbildenden Material, wie Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat mit einem Gehalt an höheren Fettsäuren vorsieht.

In der DE-A-3233764 wird für magensaftresistente Zubereitungen eine Zwischenschicht vorgeschlagen, die aus einem wasserlöslichen Celluloseether und einer wasserlöslichen ein- oder mehrbasigen organischen Säure, wie beispielsweise Zitronensäure, Weinsäure und dergleichen, gebildet wird.

Im US-Patent 4,017,647 wird die Herstellung magensaftresistenter Überzüge nach folgendem Verfahren beschrieben: Die feste Arzneiform wird zunächst mit einer wäßrigen Lösung einer filmbildenden Polymersubstanz mit Carboxylgruppen, die durch Salzbildung neutralisiert sind, überzogen. Die fertig überzogene feste Arzneiform wird dann in Kontakt mit einer starken anorganischen Säure gebracht, woraufhin in der äußeren Schicht des Überzugs freie Carboxylgruppen gebildet werden, die für die gewünschte Magensaftresistenz sorgen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine perorale Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tablettform für säurelabile Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole zur Verfügung zu stellen, die sich durch eine hohe Resistenz gegen durch Feuchtigkeit und sonstige Einflüsse verursachte Zersetzung und Verfärbung des Wirkstoffs auszeichnet. Eine weitere Aufgabe ist darin zu sehen, mit möglichst wenig Hilfsstoffen auszukommen bei gleichzeitiger Verkürzung der Prozeßzeiten.

Es wurde nun überraschenderweise festgestellt, daß diese Aufgaben gelöst werden durch alleinige Verwendung eines für magensaftresistente Überzüge verwendbaren Filmbildners in teils neutralisierter Form.

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung ist daher eine perorale Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tablettform für säurelabile Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole, bestehend aus einem alkalischen Pellet- oder Tablettenkern, enthaltend den Wirkstoff in Form seines alkalischen Salzes und/oder unter Zusatz von alkalischen Stoffen, und einem Überzug aus einem oder mehreren für magensaftresistente Überzüge verwendbaren Filmbildner(n), wobei die Arzneimittelzubereitung dadurch gekennzeichnet ist, daß der in direktem Kontakt mit dem Kern stehende Überzug aus neutralisiertem Filmbildner besteht.

Weitere Gegenstände ergeben sich aus den Unteransprüchen.

Ein besonders bevorzugter Gegenstand sind erfindungsgemäße perorale Arzneimittelzubereitungen, die als säurelabiles Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazol Omeprazol, Pantoprazol und/oder deren Salze enthalten.

Die erfindungsgemäßen peroralen Arzneimittelzubereitungen zeichnen sich gegenüber dem Stand der Technik durch eine überraschend hohe Stabilität aus. Von besonderem Vorteil ist, daß für die Herstellung des magensaftresistenten Überzugs mit einem einzigen Überzugsmaterial gearbeitet werden kann. Da das magensaftresistente Filmmaterial sowohl in der neutralisierten als auch in der ursprünglichen Form aus wäßriger Lösung bzw. wäßriger Dispersion aufgebracht werden kann, erübrigts sich der Einsatz organischer Lösungsmittel.

Für eine alkalische Reaktion des Pellet- oder Tablettenkerns wird diesem - sofern die gewünschte Erhöhung des pH-Wertes nicht bereits durch Verwendung des Wirkstoff-Salzes erzielt wird - eine anorganische Base beigemischt. Hier seien beispielsweise die pharmakologisch verträglichen Alkali-, Erdalkali- oder Erdmetallsalze schwacher Säuren sowie die pharmakologisch verträglichen Hydroxide und Oxide von Erdalkali- und Erdmetallen genannt. Als beispielhafte hervorzuhebende Base sei Natriumcarbonat genannt. Als alkalische Wirkstoffsalze seien beispielhaft Lithium-, Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium-, Titan-, Ammonium- oder Guanidiniumsalze genannt. Besonders erwähnenswert sind das Pantoprazol-Natriumsalz und das Omeprazol-Magnesiumsalz.

Neben Füllstoff und Bindemittel kommen bei der Tablettenkernherstellung noch weitere Hilfsstoffe, insbesondere Gleit- und Trennmittel sowie Tabletten-Sprengmittel zum Einsatz. Als Bindemittel kommt insbesondere Polyvinylpyrrolidon in verschiedenen Polymerisationsgraden in Frage. Als Gleit- und Trennmittel seien beispielsweise höhere Fettsäuren und deren Alkali- und Erdalkalisalze, wie z.B. Calciumstearat genannt. Als Tabletten-Sprengmittel kommen insbesondere chemisch indifferenten Mittel infrage. Als bevorzugtes Tabletten-Sprengmittel seien (quer)vernetztes Polyvinylpyrrolidon, quervernetzte Natrium-Carboxymethylcellulosen und Natrium-Stärkeglykolat genannt.

Bezüglich bevorzugter Füllstoffe, Bindemittel und gegebenenfalls weiterer Hilfsstoffe wird auf die Ausführungen im europäischen Patent 589981 verwiesen.

Bezüglich der auf den Pellet- bzw. Tablettenkern aufzubringenden magensaftresistenten Überzugsmaterialien seien als verwendbare Filmpolymeren beispielsweise Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymerisat bzw. Methacrylsäure/Methacrylsäureethylester-Copolymerisat (Eudragit® L) oder Cellulose-Derivate wie Carboxymethylethylcellulose (CMEC, Duodcel), Celluloseacetatphthalat (CAP), Celluloseacetattrimellitat (CAT), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HP50, HP55), Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (HPCAS) oder Polyvinylacetatphthalat genannt, denen gewünschtenfalls noch Weichmacher (wie etwa Propylenglykol) und/oder weitere Zusatz- und Hilfsstoffe (z.B. Pigmente) beigefügt werden können.

Welche magensaftresistenten Überzugsmittel prinzipiell verwendet werden können, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens bekannt. Beispielsweise sei auf die Ausführungen in den europäischen Patenten 244380 und 589981 verwiesen. Vorteilhafterweise werden wäßrige Lösungen (für den neutralisierten Anteil) bzw. Dispersionen geeigneter magensaftresistenter Polymere, wie beispielsweise ein Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymerisat bzw. Methacrylsäure/Methacrylsäure-ethylester-Copolymerisat, gewünschtenfalls unter Zusatz geeigneter Weichmacher (z.B. Triethylcitrat) und/oder weiterer Zusatz- und Hilfsstoffe wie Glycerolester verwendet. Vorzugsweise wird als Glycerolester Glycerolmonostearat zugesetzt, das die Wasserdampfdurchlässigkeit der wässrig aufgetragenen Schicht reduziert, ohne die Auflösungsgeschwindigkeit im Dünndarm zu beeinträchtigen.

Das Auftragen des Überzugsmaterials erfolgt auf übliche Weise mit den für diese Zwecke geläufigen Apparaturen. Das mit dem Tabletten- bzw. Pelletkern direkt in Kontakt stehende magensaftresistente Filmmaterial wird erfindungsgemäß in neutralisierter Form aufgebracht. Hierfür wird die benötigte Menge Filmbildner, die vorzugsweise als wäßrige Dispersion vorliegt, mit einer Base behandelt die in der Lage ist, die freien Carboxylgruppen des Filmbildners zu neutralisieren. Als geeignete Basen seien genannt Alkalicarbonate, wie z.B. Kaliumcarbonat, oder Alkalihydroxide, wie z.B. Natriumhydroxid, Ammoniumhydroxid oder Amine, wie beispielsweise Triethanolamin.

Die wäßrige Lösung des magensaftresistenten polymeren Filmbildners mit den neutralisierten Carboxylgruppen (die auch durch Auflösung der entsprechenden, in fester Form vorliegenden Salze hergestellt werden kann) zeigt üblicherweise einen pH-Wert von 4 bis 8, jedoch sind auch höhere pH-Werte, die auf einen Überschuß an Base zurückzuführen sind, nicht von Nachteil, da der Tabletten- bzw. Pelletkern ohnehin basisch reagiert.

Diese Lösung wird nun in üblicher Weise in einem dafür geeigneten Gerät auf die Pellet- bzw. Tablettenkerne aufgesprührt, bis eine ausreichende Schichtdicke erreicht ist. Anschließend wird eine Dispersion des magensaftresistenten polymeren Filmbildners in üblicher Weise aufgesprührt, bis eine ausreichende Schichtdicke erreicht ist. Hierzu wird vorteilhafterweise der gleiche Filmbildner verwendet, wie er in neutralisierter Form eingesetzt wurde. Es kann aber auch jedes beliebige andere magensaftresistente Überzugsmaterial verarbeitet werden.

In einer Ausgestaltung der Erfindung erfolgt der Übergang von neutralisiertem zu unbehandeltem magensaftresistenten Filmmaterial kontinuierlich. Hierzu wird das im Behälter der Dragiervorrichtung vorgelegte, mittels Pumpe in den Drapierkessel beförderte und dort versprühte filmbildende Material in seiner Zusammensetzung kontinuierlich von "neutralisiert" nach "nicht neutralisiert" geändert. Dies kann durch kontinuierliche Zugabe von nicht neutralisiertem Filmmaterial zu dem im Behälter vorliegenden neutralisierten Filmmaterial geschehen. Hierzu wartet man zunächst mit der Zugabe von nicht neutralisiertem Filmmaterial so lange, bis die Pellet- bzw. Tablettenkerne sicher mit einer durchgehenden Schicht an neutralisiertem Filmmaterial überzogen sind. Andererseits ist am Ende der Zugabe von nicht neutralisiertem Filmmaterial sicherzustellen, daß kein oder nur noch eine geringe Menge an neutralisiertem Filmmaterial im Behälter vorliegt. Technisch wird die optimale Zuführung des jeweils gewünschten Filmmaterials am besten so gelöst, daß die beiden Filmmaterialien in zwei getrennten, über ein T-Stück mit der Pumpe verbundenen Behältern vorgelegt werden, und daß anfangs ausschließlich neutralisiertes und am Ende ausschließlich nicht neutralisiertes Filmmaterial aufgesprührt wird.

Beispiele

Die folgenden Formulierungsbeispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken.

Beispiel 1**Tabletten:**I. Herstellung des unüberzogenen Kerns:

a) Pantoprazol-Na x 1,5 H ₂ O	45,1 mg
b) Natriumcarbonat	10,0 mg
c) Mannitol	42,7 mg
d) Polyvidon, unlöslich	50,0 mg
e) Polyvidon K90	4,0 mg
f) Calciumstearat	3,2 mg

	155,0 mg

a) wird mit einem Teil von b), c) und d) vermischt. Der Rest von b) und c) wird in die klare wässrige Lösung von e) gegeben und mit b) auf einen pH-Wert >10 eingestellt. Mit dieser Lösung wird in der Wirbelschicht granuliert. Dem getrockneten Granulat wird der Rest von d) sowie f) zugesetzt und das Granulat auf einer geeigneten Tablettenmaschine verpreßt.

II. Schicht mit neutralisiertem magensaftresistenten Filmmaterial:

g) Eudragit® L 30 D	9,84 mg
h) Triethylcitrat	0,29 mg
i) Natriumcarbonat	0,78 mg

	10,91 mg

Gesamtgewicht pro beschichtetem Kern 165,91 mg

i) wird in 22 mg Wasser gelöst, dann wird g) und nach dessen Auflösung h) zugegeben.

Die unter I. erhaltenen Tablettenkerne werden in einem geeigneten Gerät mit der oben erhaltenen Lösung in der errechneten Schichtdicke überzogen.

III. Magensaftresistenter Überzug:

k) Eudragit® L 30 D	13,64 mg
l) Triethylcitrat	1,36 mg

	15,00 mg

Gesamtgewicht
pro magensaftresistenter Filmtablette 180,91 mg

k) wird mit Wasser verdünnt und l) zugesetzt. Die Dispersion wird vor der Verarbeitung gesiebt.

Auf die unter II. erhaltenen beschichteten Kerne wird III. in geeigneten Apparaturen aufgesprührt.

Beispiel 2

Tabletten:

I. Herstellung des unüberzogenen K e r n s:

a)	Lansoprazol	30,0 mg
b)	Natriumcarbonat	7,5 mg
c)	Mannitol	32,0 mg
d)	Polyvidon, unlöslich	37,5 mg
e)	Polyvidon K90	3,0 mg
f)	Calciumstearat	2,4 mg

112,4 mg

Die Herstellung der Kerne erfolgt analog Beispiel 1 Punkt I.

II. Schicht mit neutralisiertem magensaftresistenten Filmmaterial:

g)	Eudragit® L 30 D	9,84 mg
h)	Triethylcitrat	0,29 mg
i)	Natriumcarbonat	0,78 mg

10,91 mg

Gesamtgewicht pro beschichtetem Kern 123,31 mg

i) wird in 22 mg Wasser gelöst, dann wird g) und nach dessen Auflösung h) zugegeben.

Die unter I. erhaltenen Tablettenkerne werden in einem geeigneten Gerät mit der oben erhaltenen Lösung in der errechneten Schichtdicke überzogen.

III. Magensaftresistenter Überzug:

k)	Eudragit® L 30 D	13,64 mg
l)	Triethylcitrat	1,36 mg

15,00 mg

Gesamtgewicht pro magensaftresistenter
Filmtablette 138,31 mg

k) wird mit Wasser verdünnt und l) zugesetzt. Die Dispersion wird vor der Verarbeitung gesiebt.

Auf die unter II. erhaltenen beschichteten Kerne wird III. in geeigneten Apparaturen aufgesprührt.

Beispiel 3

Tabletten:

I. Herstellung des unüberzogenen K e r n s:

a) Omeprazol-Na	42,6 mg
b) Natriumcarbonat	10,0 mg
c) Mannitol	42,7 mg
d) Polyvidon, unlöslich	50,0 mg
e) Polyvidon K90	4,0 mg
f) Calciumstearat	3,2 mg
<hr/>	
	152,5 mg

Die Herstellung der Kerne erfolgt analog Beispiel 1 Punkt I.

II. Schicht mit neutralisiertem magensaftresistenten Filmmaterial:

g) Eudragit® L 30 D	9,84 mg
h) Triethylcitrat	0,29 mg
i) Natriumcarbonat	0,78 mg
<hr/>	
	10,91 mg

Gesamtgewicht pro beschichtetem Kern 163,41 mg

j) wird in 22 mg Wasser gelöst, dann wird g) und nach dessen Auflösung h) zugegeben.

Die unter I. erhaltenen Tablettenkerne werden in einem geeigneten Gerät mit der oben erhaltenen Lösung in der errechneten Schichtdicke überzogen.

III. Magensaftresistenter Überzug:

k) Eudragit® L 30 D	13,64 mg
l) Triethylcitrat	1,36 mg
<hr/>	
	15,00 mg

Gesamtgewicht

pro magensaftresistenter Filmtablette 178,41 mg

k) wird mit Wasser verdünnt und l) zugesetzt. Die Dispersion wird vor der Verarbeitung gesiebt.

Auf die unter II. erhaltenen vorisolierten Kerne wird III. in geeigneten Apparaturen aufgesprührt.

Beispiel 4**Tabletten:**I. Herstellung des unüberzogenen Kernes:

Die Herstellung der Kerne erfolgt nach Beispiel 3 Punkt I.

II. Lösung mit dem neutralisierten magensaftresistenten Filmmaterial:

g)	Eudragit® L 30 D	9,15 mg
h)	Triethylcitrat	0,91 mg
i)	Natriumhydroxid	0,73 mg
<hr/>		
		10,79 mg

III. Dispersion mit dem magensaftresistenten Filmmaterial:

k)	Eudragit® L 30 D	13,64 mg
l)	Triethylcitrat	1,36 mg
<hr/>		
		15,00 mg

Die Bestandteile für die Lösung II werden in Wasser (20,5 mg) gelöst und in Behälter A gefüllt. Die Bestandteile für Dispersion III werden in Wasser (30 mg) dispergiert und in Behälter B gefüllt. Behälter A und B sind untereinander über ein T-Stück mit der Schlauchpumpe verbunden, die die Druckluft-Sprühdüse des Dragierkessels versorgt. Die Zuleitungen der Behälter A und B zum T-Stück sind jeweils mit einem Absperrhahn versehen.

Die Beschichtung der Tabletten im Dragierkessel mittels Besprühung wird so vorgenommen, daß zunächst nur Flüssigkeit aus Behälter A der Schlauchpumpe zugeführt wird. Dann wird in wachsendem Anteil Flüssigkeit auch aus Behälter B zugeführt. Für die letzten 40 % an Schichtdicke wird Flüssigkeit ausschließlich aus Behälter B zugeführt.

Die Beschichtung wird so lange durchgeführt, bis ein Gewichtszuwachs von ca. 25 mg/Tbl. erreicht ist.

Beispiel 5**Pellets:**I. Starterpellets

- | | |
|--|---------|
| a) Saccharose Pellets (0,7-0,85 mm) | 950,0 g |
| b) Hydroxypropylmethylcellulose 2910 (USP) | 50,0 g |

a) wird mit der wäßrigen Lösung von b) in der Wirbelschicht (Wurster-Verfahren) besprüht.

II. Aktivpellets

- | | |
|--|---------|
| c) Lansoprazol | 403,0 g |
| d) Hydroxypropylmethylcellulose 2910 (USP) | 40,3 g |

c) und d) werden nacheinander in 30% Isopropanol gelöst und auf 900 g der unter I. erhaltenen Pellets I. in der Wirbelschicht (Wurster-Verfahren) aufgesprührt.

III. Mit neutralisiertem magensaftresistenten Filmmaterial überzogene Pellets

Der Überzug erfolgt analog zu der bei Tabletten beschriebenen Vorgehensweise im Kessel oder in der Wirbelschicht.

IV. Magensaftresistent überzogene Pellets

Der Überzug erfolgt analog zu der bei Tabletten beschriebenen Vorgehensweise im Kessel oder in der Wirbelschicht.

Anschließend werden die Pellets in Kapseln geeigneter Größe (z.B. 1) abgefüllt.

Patentansprüche

1. Perorale Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tablettenform für säurelabile Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole, bestehend aus einem alkalischen Pellet- oder Tablettenkern, enthaltend den Wirkstoff in Form seines alkalischen Salzes und/oder unter Zusatz von alkalischen Stoffen, und einem Überzug aus einem oder mehreren für magensaftresistente Überzüge verwendbaren Filmbildner(n), dadurch gekennzeichnet, daß der in direktem Kontakt mit dem Pellet- oder Tablettenkern stehende Überzug aus neutralisiertem Filmbildner besteht.
2. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Filmbildner Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymerisate, Methacrylsäure/Methacrylsäureethylester-Copolymerisate, Cellulose-Derivate und/oder Polyvinylacetatphthalate verwendet werden.
3. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Cellulose-Derivate Carboxymethylethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetattrimellitat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und/oder Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat verwendet werden.
4. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der neutralisierte Filmbildner durch Umsetzung des Filmbildners mit einer oder mehreren Basen hergestellt wird, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkalicarbonaten, Alkalihydroxiden, Ammoniumhydroxid und Aminen.
5. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazol Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol oder Rabeprazol, gewünschtenfalls in Form des Lithium-, Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium-, Titan-, Ammonium- oder Guanidiniumsalzes enthalten ist.
6. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als magensaft-resistenter Filmbildner Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymerisat verwendet wird.
7. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die magensaft-resistente, dünndarmlösliche Schicht zusätzlich einen Glycerolester enthält.
8. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Glycerolester Glycerolmonostearat verwendet wird.

12

9. Perorale Arzneimitteizubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß auf die magensaftresistente Schicht eine weitere, wasserlösliche Schicht aufgebracht ist.
10. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die weitere, wasserlösliche Schicht als Filmbildner Hydroxypropylmethylcellulose enthält.
11. Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen dem direkt auf den Kern aufgebrachten neutralisierten Filmbildner und dem nicht neutralisierten äußeren Filmbildner bezüglich des Neutralisierungsgrades ein fließender Übergang besteht.
12. Verfahren zur Herstellung einer peroralen Arzneimittelzubereitung in Pellet- oder Tablettenform für säurelabile Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazole in Form ihrer alkalischen Salze und/oder unter Zusatz von alkalischen Stoffen, dadurch gekennzeichnet, daß direkt auf den Pellet- oder Tablettenkern ein Überzug aus neutralisiertem magensaftresistenten Filmbildner und anschließend darauf ein Überzug aus nicht neutralisiertem magensaftresistenten Filmbildner aufgetragen wird.
13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Filmbildner aus wäßriger Lösung bzw. Dispersion aufgetragen wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 98/07645

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/32 A61K9/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 95 01783 A (ASTRA AB ;BENGSSON INGA SIV (SE); LOEVGREN KURT INGMAR (SE)) 19 January 1995 see claim 1 see page 7, line 31 - page 8, line 3 see page 9, line 7-12 see page 9, line 16-19</p> <p>---</p> <p>EP 0 244 380 A (HAESSLER AB) 4 November 1987 cited in the application see page 1, line 11 - page 2, line 22 see page 15, line 31 - page 16, line 10 see page 14, line 16 - page 15, line 14 see page 19; example 2</p> <p>---</p> <p>-/-</p>	1-8
X		1-8

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 March 1999

Date of mailing of the international search report

09/03/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herrera, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intell. Application No
PCT/EP 98/07645

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 232 706 A (PALOMO COLL ALBERTO) 3 August 1993 see claim 1 see column 2, line 13-37 see column 3, line 4-11 see column 3, line 13-21 -----	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Interr. Application No

PCT/EP 98/07645

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9501783	A 19-01-1995	AU 681686	B	04-09-1997
		AU 7198294	A	06-02-1995
		BR 9406941	A	10-09-1996
		CA 2166483	A, C	19-01-1995
		CN 1126946	A	17-07-1996
		CZ 9600070	A	12-06-1996
		EP 0706378	A	17-04-1996
		FI 960102	A	09-01-1996
		HR 940386	A	28-02-1997
		HU 75306	A	28-05-1997
		JP 8512316	T	24-12-1996
		MX 9405219	A	31-01-1995
		NO 960067	A	05-01-1996
		NZ 268694	A	26-05-1997
		PL 312441	A	29-04-1996
		SG 52365	A	28-09-1998
		SK 2196	A	09-04-1997
		US 5690960	A	25-11-1997
		ZA 9404934	A	20-02-1995
EP 0244380	A 04-11-1987	GB 2189699	A	04-11-1987
		AT 139692	T	15-07-1996
		AU 603568	B	22-11-1990
		AU 7192287	A	05-11-1987
		CA 1302891	A	09-06-1992
		CN 1025151	B	29-06-1994
		CS 8703073	A	13-06-1989
		DD 260222	B	09-07-1998
		DE 3751851	D	01-08-1996
		DE 3751851	T	31-10-1996
		DE 3783386	A	18-02-1993
		DK 215987	A	31-10-1987
		EG 18517	A	30-04-1993
		EP 0502556	A	09-09-1992
		EP 0565210	A	13-10-1993
		ES 2010648	T	16-07-1994
		ES 2089277	T	01-10-1996
		FI 871914	A, B,	31-10-1987
		GR 89300156	T	12-03-1990
		GR 3007448	T	30-07-1993
		GR 3020501	T	31-10-1996
		HK 55497	A	09-05-1997
		HK 104095	A	07-07-1995
		HR 920855	A	30-06-1995
		IE 61837	B	30-11-1994
		JP 1946242	C	10-07-1995
		JP 6067837	B	31-08-1994
		JP 62258316	A	10-11-1987
		KR 9504886	B	15-05-1995
		LT 2260	R	15-12-1993
		LV 5393	A	10-03-1994
		LV 5753	A	20-12-1996
		NO 174952	B	02-05-1994
		PT 84786	B	29-12-1989
		SI 8710680	A	31-12-1996
		SU 1709894	A	30-01-1992
		US 4853230	A	01-08-1989

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/07645

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5232706	A 03-08-1993	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07645

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K9/32 A61K9/36

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 95 01783 A (ASTRA AB ;BENGSSON INGA SIV (SE); LOEVGREN KURT INGMAR (SE)) 19. Januar 1995 siehe Anspruch 1 siehe Seite 7, Zeile 31 - Seite 8, Zeile 3 siehe Seite 9, Zeile 7-12 siehe Seite 9, Zeile 16-19 ---	1-8
X	EP 0 244 380 A (HAESSLE AB) 4. November 1987 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 1, Zeile 11 - Seite 2, Zeile 22 siehe Seite 15, Zeile 31 - Seite 16, Zeile 10 siehe Seite 14, Zeile 16 - Seite 15, Zeile 14 siehe Seite 19; Beispiel 2 ---	1-8
	-/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. März 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

09/03/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Herrera, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07645

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 232 706 A (PALOMO COLL ALBERTO) 3. August 1993 siehe Anspruch 1 siehe Spalte 2, Zeile 13-37 siehe Spalte 3, Zeile 4-11 siehe Spalte 3, Zeile 13-21 -----	1-8

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

 Internes Aktenzeichen
PCT/EP 98/07645

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9501783 A	19-01-1995	AU 681686 B AU 7198294 A BR 9406941 A CA 2166483 A,C CN 1126946 A CZ 9600070 A EP 0706378 A FI 960102 A HR 940386 A HU 75306 A JP 8512316 T MX 9405219 A NO 960067 A NZ 268694 A PL 312441 A SG 52365 A SK 2196 A US 5690960 A ZA 9404934 A	04-09-1997 06-02-1995 10-09-1996 19-01-1995 17-07-1996 12-06-1996 17-04-1996 09-01-1996 28-02-1997 28-05-1997 24-12-1996 31-01-1995 05-01-1996 26-05-1997 29-04-1996 28-09-1998 09-04-1997 25-11-1997 20-02-1995
EP 0244380 A	04-11-1987	GB 2189699 A AT 139692 T AU 603568 B AU 7192287 A CA 1302891 A CN 1025151 B CS 8703073 A DD 260222 B DE 3751851 D DE 3751851 T DE 3783386 A DK 215987 A EG 18517 A EP 0502556 A EP 0565210 A ES 2010648 T ES 2089277 T FI 871914 A,B, GR 89300156 T GR 3007448 T GR 3020501 T HK 55497 A HK 104095 A HR 920855 A IE 61837 B JP 1946242 C JP 6067837 B JP 62258316 A KR 9504886 B LT 2260 R LV 5393 A LV 5753 A NO 174952 B PT 84786 B SI 8710680 A SU 1709894 A US 4853230 A	04-11-1987 15-07-1996 22-11-1990 05-11-1987 09-06-1992 29-06-1994 13-06-1989 09-07-1998 01-08-1996 31-10-1996 18-02-1993 31-10-1987 30-04-1993 09-09-1992 13-10-1993 16-07-1994 01-10-1996 31-10-1987 12-03-1990 30-07-1993 31-10-1996 09-05-1997 07-07-1995 30-06-1995 30-11-1994 10-07-1995 31-08-1994 10-11-1987 15-05-1995 15-12-1993 10-03-1994 20-12-1996 02-05-1994 29-12-1989 31-12-1996 30-01-1992 01-08-1989

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat...les Aktenzeichen

PCT/EP 98/07645

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5232706 A	03-08-1993	KEINE	-----

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.